

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivona Šulc**

**Alergijske reakcije na hranu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj rad izrađen je na Odjelu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB „Sveti Duh“, pod vodstvom prof.dr.sc. Asje Stipić-Marković, te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2013./ 2014.

## **Popis kratica**

GALT- od engl. gut associated lymphoid tissue

DS- dendritička stanica

Treg- regulatorni T limfocit

IL- interleukin

Ig- imunoglobulin

sIgA- sekretorni imunoglobulin A

TGF $\beta$ - od engl. transforming growth factor  $\beta$

HLA- od engl. human leukocyte antigen

CD- od engl. cluster of differentiation

TLR- od engl. Toll-like receptor

TCR- od engl. T-cell receptor

iNOS- od engl. inducible nitric-oxide synthase

NF- $\kappa$ B- od engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

CCR7- od engl. C-C chemokine receptor type 7

CCD- od engl. cross-reactive carbohydrate determinants

OAS- oralni alergijski sindrom

AEE- alergijski eozinofilni ezofagitis

AEG- alergijski eozinofilni gastroenteritis

OFC- od engl. oral food challenge

CFU- od engl. colony-forming units

SIT- specifična imunoterapija

SLIT- sublingvalna imunoterapija

OIT- oralna imunoterapija

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA NUTRITIVNE ALERGIJE .....	3
3. VRSTE REAKCIJA NA HRANU .....	4
4. MEHANIZMI USPOSTAVE IMUNOLOŠKE TOLERANCIJE NA ANTIGEN HRANE .....	5
4.1. Fiziološki mehanizmi probave .....	5
4.2. Imunosni mehanizmi probave.....	6
4.2.1. Dendritičke stanice.....	6
4.2.2. Regulatorni T limfociti .....	8
4.2.3. Sekretorni IgA .....	9
4.3. Čimbenici razvoja oralne tolerancije .....	10
5. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA ALERGIJSKIH REAKCIJA NA HRANU..	14
5.1. Alergijska reakcija posredovana imunoglobulinom E.....	14
5.2. Alergijske reakcije koje nisu posredovana IgE protutijelima .....	16
6. NUTRITIVNI ALERGENI.....	17
6.1. Nutritivni alergeni tipa I .....	17
6.2. Nutritivni alergeni tipa II .....	18
6.3. Križna reaktivnost.....	19
6.4. Faktori povezani s razvojem alergije na kikiriki.....	21
6.5. Genetički preinačena hrana.....	21
7. PANALERGENI.....	23
8. KLINIČKA SLIKA.....	24
8.1. Gastrointestinalne manifestacije nutritivne alergije.....	24
8.2. Kožne manifestacije nutritivne alergije .....	25
8.3. Respiratorne manifestacije nutritivne alergije .....	25
9. DIJAGNOZA .....	27
9.1. Objektivni testovi .....	27
9.1.1. Rekombinantni alergeni .....	28
9.2. Provokativni testovi hranom .....	29
10. LIJEČENJE ALERGIJE NA HRANU .....	31
10.1. Eliminacijska dijeta.....	31
10.2. Specifična imunoterapija .....	31

10.2.1. Oralna imunoterapija.....	32
10.2.2. Sublingvalna imunoterapija.....	32
10.2.3. Epikutana imunoterapija .....	32
11. PREVENCIJA NUTRITIVNE ALERGIJE.....	33
11.1. Probiotici .....	33
12. ZAKLJUČAK.....	34
REFERENCE .....	35
ZAHVALE .....	40
ŽIVOTOPIS .....	41

# Sažetak

## Alergijske reakcije na hranu

Ivona Šulc

**Ključne riječi:** alergija, imunotolerancija, mastocit, bazofil, IgE-receptor, liječenje

Alergija na hranu zahvaća sve veći broj ljudi širom svijeta. Incidencija je veća u djece nego u odraslih. Mnogo čimbenika sudjeluje u uspostavi i održavanju imunotolerancije na alergene hrane, a ključnu ulogu imaju imunokompetentne stanice u sluznici gastrointestinalnog trakta. Mehanizam nastanka alergije na hranu danas još nije u potpunosti poznat. U nastanku alergijske upalne reakcije središnju ulogu ima aktivacija mastocita i bazofila, posredovana signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE receptora. Signaliziranje započinje vezanjem alergena za IgE protutijela vezana na receptor. Posljedično, unutar stanice nastaje signalna kaskada, koja dovodi do njene aktivacije i otpuštanja niza medijatora odgovornih za nastanak alergijske reakcije. Alergija na hranu može se manifestirati širokim spektrom simptoma koji mogu varirati, od kroničnih gastrointestinalnih do teških, za život opasnih, anafilaktičnih reakcija. Trenutačno ne postoji sigurna i učinkovita terapija u liječenju bolesnika s alergijom na hranu, a liječenje se temelji na eliminacijskoj dijeti koja značajno narušava kvalitetu života bolesnika.

# Summary

## Food allergy

Ivona Šulc

**Key words:** allergy, immune tolerance, mast cell, basophil, IgE-receptor, therapy

Food allergy affects more and more people all over the world. The incidence is estimated to be greater in children than in adults. There are several physiological mechanisms involved in driving mucosal tolerogenic response to food antigens. The immune cells in lamina propria have a key-role in this process. The central event in the formation of the allergic inflammation, the activation of mast cells and basophils, is mediated by signaling through the high-affinity IgE receptor. The signaling starts by cross-linking of receptor-bound IgE with an allergen. This initiates a cascade of signaling events that activates the cell and ultimately causes the release of mediators responsible for allergic responses. The spectrum of food allergy consists of a variety of different clinical presentations, and can range from chronic gastrointestinal symptoms to severe, life threatening, and anaphylactic reactions.

Currently, there is no safe and efficient treatment for food allergy, and the treatment relies on avoidance diets, that significantly affect the quality of life of allergic patients.



# 1. UVOD

Alergijska reakcija na hranu definira se kao poremećaj koji je posljedica IgE specifičnog imunološkog odgovora što se opetovano javlja nakon ekspozicije određenoj vrsti hrane (1). Imunološki dio probavnog trakta ima osnovnu ulogu u eliminaciji antigena. U tom procesu sudjeluju stanice prirođene i stečene imunosti koje se nalaze u limfnom tkivu crijeva. Odmah nakon rođenja, crijevna mukoza postaje izložena velikom broju stranih tvari i osnovni zadatak lokalnog imunološkog sustava postaje raspoznavanje bezopasnih tvari od onih patogenih koje štete organizmu.

Unatoč velikoj izloženosti alergenima hrane, samo mali broj ljudi razvije alergijsku reakciju na hranu. Za to su odgovorni mehanizmi oralne tolerancije koji suprimiraju imunološki odgovor na antigene hrane. Poremećaji u mehanizmima indukcije oralne tolerancije dovode do razvijanja hipersenzitivnosti na hranu.

Iako se zanimanje za alergijske bolesti na hranu počelo sve više razvijati u zadnjih nekoliko desetljeća 20.st., zanimljiva je činjenica da je Hipokrat, otac medicine, još prije 2000 godina uočio i opisao različite alergijske reakcije na hranu. Od tada je trebalo proći dosta vremena da nutritivna alergija dobije znanstvene temelje pa je tek 1950. godine Loveless izveo slijepi, placebo kontrolirani pokus kojim je dokazao i potvrdio dijagnozu alergijske reakcije na hranu. Od tada sve više kreće zanimanje medicinskih stručnjaka za znanstvena istraživanja na tu temu te danas raspoložemo velikim brojem činjenica koje nam pomažu u razumijevanju patofiziologije alergijskih reakcija na hranu te daju uvid u epidemiologiju, kliničku sliku, dijagnostiku i terapijske mogućnosti (2).

Klinička slika alergijske reakcije na hranu ovisna je o imunološkom odgovoru pogođenog pojedinca i o karakteristikama samog alergena, a uključuje simptome i poremećaje sa strane kožnog, gastrointestinalnog i respiratornog sustava. Dijagnoza uključuje pažljivo ispitivanje bolesnikove povijesti bolesti, laboratorijskih pokazatelja, provođenje kožnih testova, a u određenim slučajevima i oralni provokativni test na hranu.

Terapijske mogućnosti neprekidno se istražuju, tako da danas osim izbjegavanja određenog alergena raznim eliminacijskim dijetama, postoji i mogućnost primjene oralne i sublingvalne imunoterapije, anti IgE protutijela te cjepiva (3).

## **2. EPIDEMIOLOGIJA NUTRITIVNE ALERGIJE**

Alergijska reakcija na hranu širom svijeta je prepoznata kao rastući problem te je postala vodeći uzrok anafilaksijske reakcije u većini zemalja (5).

Prevalencija alergijskih bolesti na sastojke hrane pod utjecajima je geografskog položaja, socioekonomskih uvjeta i prehrambenih navika. Odavno je poznato da alergijske reakcije na sastojke hrane više pogađaju djecu nego odrasle. Na temelju brojnih istraživanja, prevalencija alergijske reakcije na hranu je oko 5% kod odraslih i čak 8% kod djece, a te su brojke i dalje u porastu. Mogući faktori rizika su: spol, insuficijencija vitamina D, nepravilna prehrana i debljina, povećana higijena, genetika, atopijske bolesti, povećano korištenje antacida, vrijeme izlaganja alergenima i brojni drugi.

Najučestaliji alergeni u dječjoj populaciji su kravlje mlijeko (2.2%), kikiriki (1.8%) i orašasti plodovi (1.7%), dok su kod odraslih to školjke (1.9%), voće (1.6%) i povrće (1.3%) (5).

### 3. VRSTE REAKCIJA NA HRANU

Postoji više tipova reakcija na hranu (ne samo alergijskih) pa je Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju postavila nekoliko definicija za opisivanje tih reakcija kako bismo ih što bolje razlikovali. Naime, postoje toksične i netoksične reakcije na hranu. Toksične reakcije na hranu uzrokovane su unosom dovoljne količine neke toksične tvari i mogu se pojaviti kod bilo koga, uključujući zdrave pojedince (2). Te reakcije mogu oponašati hipersenzitivnost na hranu, ali su uzrokovane faktorima koji se nalaze u hrani kao što su toksini ili farmakološke supstance uzete u neodgovarajućoj dozi (4). Netoksične reakcije ovise o osjetljivosti pojedinca i mogu biti rezultat imunosnih mehanizama (alergija ili hipersenzitivnost) ili neimunosnih mehanizama (intolerancija) (2). Osnovna razlika između alergije i hipersenzitivnosti je mehanizam imunosnog reagiranja. Alergijska reakcija na hranu je posredovana IgE imunosim mehanizmom, dok je hipersenzitivnost imunosna reakcija na hranu koja nije posredovana IgE protutijelima (4). Intolerancija na hranu je neimunosna reakcija koja čini najveći dio svih tipova reakcija na hranu i može biti uzrokovana različitim svojstvima hrane ili osjetljivošću domaćina (primjer su metaboličke bolesti, poput nedostatka enzima laktaze i posljedična nemogućnost probavljanja laktoze) (2).

## **4. MEHANIZMI USPOSTAVE IMUNOLOŠKE**

### **TOLERANCIJE NA ANTIGEN HRANE**

#### **4.1. Fiziološki mehanizmi probave**

Za lakše razmišljanje nastanka alergijske reakcije, prvo je važno upoznati imunološke mehanizme oralne tolerancije.

Tijekom života, veliki broj hranjivih tvari, uključujući potencijalne alergene, probavi se u crijevu. Površina gastrointestinalnog trakta čini najveću površinu u ljudskom tijelu (6). Građena je od fiziološke i imunološke komponente koje zajedno čine gastrointestinalnu barijeru. Fiziološka barijera podrazumijeva jednoslojni cilindrični epitel, u kojem su stanice međusobno povezane tijesnim vezama (od engl. tight junctions) i prekrivene tankim mukoznim slojem koji zadržava bakterije, viruse i ostale čestice. Unatoč tome, mali peptidi mogu proći paracelularno do lamine proprije i potaknuti imunološki odgovor organizma. Imunološka komponenta barijere građena je od imunoloških stanica i mehanizama koji su smješteni intraepitelno te u rahloj vezivnoj stromi subepitelno. Čine ju stanice prirođene i stečene imunosti (3). Epitelna površina svakodnevno je izložena velikom broju okolišnih tvari što prvenstveno uključuje bakterije i hranjive tvari. Unatoč izloženosti velikom broju hranjivih tvari, samo mali broj ljudi razvije alergijsku reakciju na hranu. To možemo zahvaliti razvitku oralne tolerancije na hranjive tvari (6).

Nakon ingestije, hrana postaje podložna razgradnji enzimima slin, želuca te želučanoj kiselini. Ti procesi razgradnje doprinose smanjenju imunogenosti antigena hrane. Određene biokemijske značajke zajedničke pojedinim skupinama namirnica uvjetuju rezistenciju na razgradnju u probavnom traktu te došavši nerazgrađene u tanko crijevo mogu uzrokovati alergiju (7).

U razvitku oralne tolerancije ključnu ulogu imaju obrambene stanice koje se nalaze u limfnom tkivu povezanom sa crijevom (od engl. gut associated lymphoid tissue- GALT), a to su: antigen predočne stanice (dendritičke stanice), T limfociti i epitelne intestinalne stanice (3).

GALT čine Peyerove ploče (limfoidne strukture raspoređene duž tankog crijeva i rektuma), limfni folikuli, stanice u lamini propriji, mezenterički limfni čvorovi i intraepitelni limfociti. Dobro organizirana građa GALT-a je ključna u imunološkom prepoznavanju antigena (6).

## **4.2. Imunosni mehanizmi probave**

### **4.2.1. Dendritičke stanice**

Dendritičke stanice (DS) su antigen predočne stanice koje se u crijevu nalaze u Peyerovim pločama, lamini propriji i mezenteričkim limfnim čvorovima. Mogu se nalaziti i između epitelno stanica lumena crijeva gdje doprinose integritetu epitelne barijere.

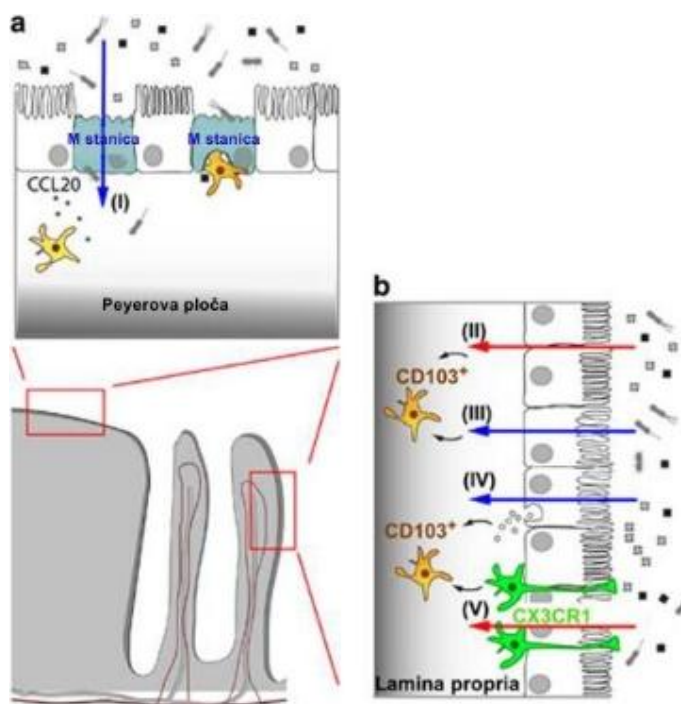
Kada neprobavljena hrana dođe u lumen crijeva, dolazi u kontakt s mukoznim epitelom i obrambenim imunosnim stanicama koje se nalaze ispod njega. Ključni korak je susret dendritičkih stanica s antigenom.

Taj susret može se dogoditi na više načina:

1. CX3C1 pozitivne dendritičke stanice pružaju svoje dugačke izdanke kroz epitel u lumen crijeva kako bi uspostavile direktni kontakt s antigenom (slika 1. b)
2. M-stanice epitela imaju izražene receptore za antigen kojeg transcelularno prenose do dendritičkih stanica subepitelno (slika 1. a)

3. Vodotopivi mali antigeni mogu proći paracelularnim putem samostalno kroz epitel (6)

Kojim god putem antigen prođe epitelnu barijeru i dođe do lamine proprije, bude predodčen na dendritičkim stanicama i pokreće cijelu kaskadu imunskih mehanizama (slika 1.)



**Slika 1. Mogući putevi susreta antigena i dendritičkih stanica**

(Preuzeto i modificirano prema Pabst and Mowat. Oral tolerance to food protein, Mucosal Immunol. 2012;5(3):232-239)

Dendritičke stanice klase CD103+ su ključne u uspostavi imunološke tolerancije na antigene hrane. Zanimljivo je da se CD103+ stanice u mukozi crijeva razlikuju od CD103+ stanica u ostalim organima. Crijevni epitel potiče razvoj i diferencijaciju upravo tolerogenih CD103+ stanica koje su bitne u razvoju oralne tolerancije i nemaju proinflamatorni učinak kao ostale dendritičke stanice. Retinoična kiselina ima ključnu ulogu u razvitku odgovarajućeg fenotipa CD103+ stanica.

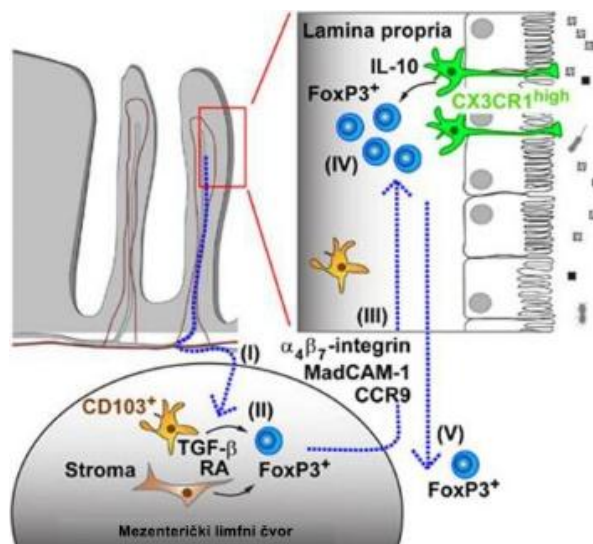
Ključni korak je migracija CD103<sup>+</sup> stanica u mezenteričke limfne čvorove, limfatičke folikule i Peyerove ploče gdje će antigen biti predodan T limfocitima. Ta migracija je ovisna o signalu CCR7 (od engl. C-C chemokine receptor type 7) i ostalim lokalnim faktorima kao što su retinoična kiselina, TGF- $\beta$  (od engl. transforming growth factor  $\beta$ ) i indoleamine 2,3 dioxigenaza (8).

#### **4.2.2. Regulatorni T limfociti**

Regulatorni T limfociti su CD4<sup>+</sup> stanice koje postoje u dva oblika: prirodene (naivne) i inducirane stanice iTreg. Prirodene Treg (CD4<sup>+</sup> i CD25<sup>+</sup>) stanice razvijaju se u timusu. Sadržavaju gen Foxp3 po kojem su specifične. Imaju antiinflamatorni i tolerogeni učinak jer suprimiraju Th1, Th2 i Th17 imunosni odgovor posredstvom citokina TGF- $\beta$  i IL-10. Inducirane Treg stanice nastaju iz svojih prirodnih prekursora (prirodnih Treg) u susretu s antigenom u mezenteričkom limfnom čvoru, limfnim folikulima i Peyerovim pločama. Upravo je specifična diferencijacija tkiva unutar mezenteričnih limfnih čvorova odgovorna za stvaranje jedinstvenog tolerogenog mikrokoliša, koji se očituje produkcijom citokina IL-4, IL-10 i TGF- $\beta$ . Njihovim djelovanjem dolazi do supresije efektorskih stanica u sklopu Th1, Th2 i Th17 odgovora u lamini proprij (9).

Poremećaj u aktivnosti T regulatornih stanica vodi razvoju nutritivne alergije (slika 2).





**Slika 2. Migriranje CD103+ DS u mezenterijski limfni čvor i razvoj iTreg**

(Preuzeto i modificirano prema Pabst and Mowat. Oral tolerance to food protein, Mucosal

Immunol. 2012;5(3):232-239)

#### 4.2.3. Sekretorni IgA

Ig A protutijela također imaju važnu ulogu u indukciji tolerancije na antigene hrane. Diferenciraju se putem retinoične kiseline i TGF- $\beta$  u limfnim folikulima, mezenteričkim limfnim čvorovima i Peyerovim pločama. Nakon što plazma stanica izluči IgA protutijela, ona se vežu za polimerni Ig receptor na bazolateralnoj površini epitelnih stanica te se u obliku dimera prenose u lumen probavne cijevi. Sekretorna IgA (sIgA) protutijela reguliraju kolonizaciju mikroorganizama na crijevnu sluznicu, inhibiraju mukoznu penetraciju potencijalno opasnih antigena, smanjuju ekspresiju proinflamatornih epitopa stijenke komenzalne flore, neutraliziraju antigene koji dospiju u laminu propriju te sudjeluju u eliminaciji mikroorganizama (8).

Alergijske reakcije na hranu javljaju se u genetski predisponiranih osoba u kojih se nije razvila oralna tolerancija ili je ona narušena.

### **4.3. Čimbenici razvoja oralne tolerancije**

Nekoliko faktora je uključeno u razvoj oralne tolerancije na hranu. Neki od njih su povezani s antigenom, a neki s domaćinom. Navode se sljedeći čimbenici:

#### **1. DOZA ALERGENA**

Postoje dva mehanizma oralne tolerancije, ovisno o tome da li se radi o malim ili velikim dozama antigena.

Velika doza antigena uzrokuje imunosni mehanizam koji dovodi do anergije limfocita.

Ponavljane male doze alergena daju optimalni poticaj za razvoj iTreg stanica koje suprimiraju imuni odgovor

#### **2. OBLIK (SASTAV) ALERGENA**

Vodotopivi antigeni dovode do tolerancije bolje od netopivih, posebice inkapsulirani koji uspješno izbjegavaju razgradnju želučanom kiselinom i enzimima. Dokazano je da će alergogeno djelovati one namirnice koje sadrže glikoproteinske antigene stabilne na kiselinu i toplinu. Obično alergeni topivi u vodi imaju molekulsku težinu od 10 do 70 kDa.

Ograničenu apsorpciju u sluznicu gastrointestinalnog trakta imaju čestice od 0.5 nm i veće (6).

#### **3. GENETSKI ČIMBENICI**

Kod genetski predisponiranih osoba (s atopijskom konstitucijom) javlja se preosjetljivost na alergene hrane u ranom djetinjstvu, a očituje se polimorfizmom kliničkih simptoma (10).

#### 4. NORMALNA CRIJEVNA FLORA DOMAĆINA

Dokazano je da se u debelom crijevu nalazi  $10^{12}$  do  $10^{14}$  bakterija po gramu tkiva što ukazuje da ima više bakterija u debelom crijevu nego stanica u tijelu. Crijevna flora se uspostavlja prva 24h nakon rođenja, relativno je stabilna tijekom života i može ovisiti o majčinoj flori, genetici i lokalnim čimbenicima (4). Dosadašnjim istraživanjima dokazano je da je kolonizacija crijeva bakterijama nakon rođenja nužna za pravilan razvoj crijeвне mukoze i limfnog tkiva u crijevu. Većina istraživanja o utjecaju crijevne mikrobiote na imunosne mehanizme temelji se na proučavanju *Bacteroides fragilis*, jedne od najzastupljenijih komenzalnih bakterija u crijevu. Crijevna flora ima važnu ulogu u inhibiranju alergijskog odgovora posredovanjem Toll-u sličnog receptora (TLR) (od engl. Toll like receptor) (6). To su transmembranski proteini koji u interakciji s bakterijskim antigenima aktiviraju unutarstaničnu signalizaciju preko NF- $\kappa$ B (od engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) molekula, čime se pokreće produkcija iNOS (od engl. inducible nitric-oxide synthase), citokina, kemotaksija stanica nespecifične imunosti, humoralni IgA odgovor te produkcija antimikrobnih peptida (ponajviše lektina) (11).

Utjecaj crijevne mikroflore temelji se na kapsularnom polisaharidnom antigenu (PSA) kojeg izlučuju crijevne bakterije i kojeg antigen predočne stanice predočavaju T limfocitima posredstvom HLA II kompleksa što dovodi do stvaranja Th1/Th2 ravnoteže.

*B.fragilis*, posredstvom PSA kojeg izlučuje, potiče razvoj iF $\alpha$ xp3Treg stanica koje izlučuju citokin IL-10 (12). Djeca koja boluju od alergijskih reakcija manje

su kolonizirana bakterijama tipa enterokoka i bifidobakterijama nego zdrava djeca (7).

## 5. DOB DOMAĆINA

Novorođenčad i mala djeca imaju nezrelu mukoznu barijeru i imunološki sustav. Mnogi enzimi nisu aktivni u novorođenačkom periodu, a IgA sekretorni sustav nije potpuno zreo do četvrte godine života (3).

Uz to, povećana je permeabilnost crijevne mukoze kratko nakon rođenja, a smanjeno lučenje želučane kiseline u male djece doprinosi povećanom razvoju alergije (13). Posljedica te nezrelosti može biti učestala prevalencija infekcija gastrointestinalnog trakta i alergijskih reakcija na hranu u prvih nekoliko godina života.

## 6. PROMJENE U FIZIOLOŠKOJ BARIJERI CRIJEVNE SLUZNICE

U ove promjene pripada smanjeno lučenje želučane kiseline uzrokovano učestalom primjenom antacida.

Promjene u crijevnoj peristaltici mogu dovesti do povećane izloženosti čitavim i netaknutim tvarima koje potiču senzibilizaciju i mogu dovesti do alergijske reakcije (3).

## 7. NAČIN OBRADE HRANE

Način obrade i prerade hrane kao i neproteinski sastojci hrane imaju važnu ulogu u patogenezi alergijske reakcije. Zagrijavanje hrane uništava neke bitne alergene (npr. homologne proteine polena breze u voću ili terciarnu strukturu proteina mlijeka i jaja), a može dovesti i do stvaranja još potentnijeg alergena kao što je slučaj u procesu prženja kikirikija (5).

## 8. MAJČINO MLIJEKO

Majčino mlijeko je vrijedan izvor TGF- $\beta$  koji sudjeluju u oralnoj toleranciji.

Djeca alergična na hranu imaju manje TGF- $\beta$  u tankom crijevu uspoređujući vrijednosti sa zdravom djecom (7).

## **5. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA ALERGIJSKIH REAKCIJA NA HRANU**

Sve imunosne reakcije posredovane hranom započinju susretom s alergenom. Taj se susret može odvijati u crijevnoj mukozu, na koži izloženoj djelovanju antigena ili nastaju zbog križne reaktivnosti hrane i peluda iz zraka.

Mehanizam alergijskih reakcija može biti IgE zavisna (reaginski tip reakcije) i IgE nezavisna (imunokompleksna, kasna i rijetko citotoksična tip reakcije) (10).

Postoje četiri tipa imunosno posredovane reakcije na hranu:

I.tip(anafilaktični)- posredovan IgE protutijelima

II.tip- posredovan IgG i IgM protutijela

III.tip-posredovan IgG protutijelima

IV.tip-posredovan T limfocitima (10)

S obzirom da razni organi mogu biti zahvaćeni alergijskom reakcijom na hranu (koža, probavni i respiratorni sustav, kardiovaskularni sustav) pod pojam nutritivne alergije ubraja se širok raspon bolesti. Ima mnogo bolesti koje nemaju alergijsku podlogu, ali se slično prezentiraju (npr. toksične reakcije, metaboličke bolesti) pa u kliničkom radu treba biti oprezan (5).

### **5.1. Alergijska reakcija posredovana imunoglobulinom E**

U slučaju aberantnog imunološkog odgovora posredovanog IgE preosjetljivošću, naivni T limfociti usmjeravaju imunološki odgovor prema Th2 limfocitima, diferencijaciji B limfocita te produkciji antigen specifičnih IgE protutijela, što u prvom kontaktu s alergenom hrane dovodi do senzibilizacije domaćina, a u svakom

sljedećem do njihovog vezanja za membranu mastocita i bazofila te otpuštanja upalnih medijatora.

γδ T limfociti prepoznaju antigen pomoću svog TCR1 (od engl. T cell receptor 1) receptora. Izlučuju citokin IL-13 kojim podržavaju IgE produkciju i Th2 odgovor.

U imunološkoj reakciji prvog oblika sudjeluju razne imunokompetentne stanice.

Mastociti su stanice urođene imunosti. Smješteni su u koži i sluznicama što im omogućava brzi odgovor na podražaje iz okoliša. Biološka im se uloga sastoji u otklanjanju patogena, razgradnji potencijalno toksičnih peptida, kao i u imunomodulaciji drugih imunoloških stanica.

Bazofili su stanice slične mastocitima. Zbog mogućnosti brzog otpuštanja proalergijskih citokina (IL-4 i IL-13) nakon stimulacije, imaju ulogu u skretanju imunološkog odgovora u Th2 fenotip.

Aktivacija mastocita i bazofila posredovana je signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE receptora (FcεRI). Signaliziranje započinje vezanjem alergena za IgE protutijela vezanih na receptor u membrani stanica. Unutar stanice nastaje signalna kaskada koja u konačnici dovede do stvaranja upalnih medijatora. Rana reakcija nastaje unutar nekoliko minuta zbog procesa degranulacije, odnosno oslobađanja prethodno sintetiziranih upalnih medijatora (histamin, heparin, proteaze, hondroitin sulfat E) kao i zbog brze *de novo* sinteze lipidnih medijatora (prostaglandini, leukotrijeni). Kasna reakcija, ako se razvije, nastaje nakon nekoliko sati zbog *de novo* sinteze i sekrecije različitih citokina i kemokina. Brojnim učincima oslobođenih medijatora razvija se upalna reakcija u okolnom tkivu. Upravo je histamin, kao glavni upalni medijator alergijske reakcije, odgovoran za simptome, koji se najčešće pojavljuju brzo, unutar

prvih 30-60 minuta od ingestije. Ovu reakciju nazivamo ranom ili neposrednom alergijskom reakcijom (37).

Alergijska reakcija posredovana IgE protutijelima najčešći je uzrok anafilaksije, tj. kliničke slike hipotonije/kolapsa i kardio-respiracijskog zatajenja (14).

## **5.2. Alergijske reakcije koje nisu posredovana IgE protutijelima**

Nutritivna alergija neovisna o IgE kod odraslih u imunopatogenetskom smislu podrazumijeva imunokompleksni i kasni tip preosjetljivosti na antigene hrane (gastritis, inflamatorna oboljenja crijeva) i citotoksični tip reakcija koji je izuzetno rijedak (npr.trombocitopenija izazvana limunskom kislinom). Tipičan predstavnik kasne preosjetljivosti na nutritivne alergene je celijakija, izazvana gliadinom iz žitarica (10).



## **6. NUTRITIVNI ALERGENI**

Raznolikost ljudske prehrane je ogromna, a ipak samo nekolicina namirnica čini većinu uzroka nutritivnih alergija širom svijeta. Mnoga istraživanja usmjerena su na pronalaženje sličnosti među alergenima kako bi se na molekularnoj razini otkrila struktura koja ima alergeni potencijal. Ovisno o tome koliki potencijal senzibilizacije domaćina imaju u prvom kontaktu, razlikuju se nutritivni alergeni tipa I i nutritivni alergeni tipa II (38).

### **6.1. Nutritivni alergeni tipa I**

Nutritivni alergeni tipa I su oni vodotopivi glikoproteini veličine 10 do 70 kd, stabilni na toplinu, želučanu kiselinu i proteaze (1). Zbog svoje izuzetne otpornosti, u senzibilizirane osobe mogu izazvati sistemske alergijske reakcije. Ovakvi alergeni nazivaju se kompletnim nutritivnim alergenima (tablica 1).

Primjer kompletnog nutritivnog alergena je alergogena determinanta Mal d 3 iz jabuke (17). Glavni alergeni u mlijeku su  $\alpha$ -laktoglobulin,  $\beta$ -laktoglobulin te kazein. Alergogene supstancije u jajetu su ovalbumin, parvalbumin i lizozimi. U žitaricama je to gliadin, a u ribama i lignjama tropomiozin iz mišića te protein parvalbumin.

**Tablica 1. Kompletni nutritivni alergeni**

Kravlje mlijeko	Kazein, $\alpha$ -laktoglobulin, $\beta$ -laktoglobulin, serumski albumin
Kokošje jaje	ovomukoid, ovalbumin, ovotransferin
Kikiriki	vicilin, conglutin, glycinin
Leća	vicilin
Soja	glycinin, profilin, trypsin inhibitor
Račiči	tropomiozin
Riba	parvalbumin

Mnoge tvari niske molekularne težine mogu također postati alergeni ako se vežu na proteinski nosač. Nazivaju se haptanima, a obično su to kemijske molekule, konzervansi, aditivi, boje ili lijekovi (18).

## **6.2. Nutritivni alergeni tipa II**

Nutritivni alergeni osjetljivi na toplinu i probavne enzime vrlo se brzo denaturiraju pri termičkoj obradi ili kontaktu sa želučanim sadržajem. Stoga nemaju sposobnost senzibilizacije organizma. Međutim, u organizmu koji je prethodno (inhalacijskim ili kontaktnim putem) senzibiliziran na neki križno-reaktivni alergen, mogu izazvati simptome. Simptomi se mogu izazvati samo ako ingestirana hrana nije prethodno termički obrađena (svježe voće i povrće). Lokalizirani su uglavnom na sluznicu usne šupljine jer daljnjim prolazom kroz probavni trakt dolazi do gubitka alergogenih svojstava. Ovakvi se alergeni nazivaju nekompletni nutritivni alergeni (17). Većina alergena tipa II sastoji se od epitopa koji su osjetljivi na djelovanje topline i enzimsku razgradnju te se teško mogu izolirati što predstavlja problem u dijagnostičkom postupku (19).

### 6.3. Križna reaktivnost

Križna reakcija nastaje kada dva ili više alergena imaju iste ili vrlo slične epitope, što dovodi do vezanja istih IgE protutijela. Zbog toga bolesnici koji su senzibilizirani na jedan alergen, mogu reagirati i na drugi, a da prije nisu s njime došli u kontakt. Senzibilizirani organizam posjeduje specifična IgE protutijela koja se mogu vezati s više različitih alergena prepoznajući slične trodimenzionalne strukture njihovih epitopa (8). Vezanje je obično moguće ako su alergeni homologni u preko 70% aminokiselinskog slijeda, a malo je vjerojatno ukoliko je homologija ispod 30% (20).

Utvrđeno je da proteini obrambenog sustava biljaka u značajnoj mjeri imaju alergogeni potencijal. Tako npr. profilini, koji imaju važnu ulogu u regulaciji polimerizacije aktinskih filamenata i uključuju veliku skupinu tipa II nutritivnih alergena, visoko su zastupljeni u biljnom svijetu te uzrokuju križnu reaktivnost između peluda i hrane. Često pacijenti koji su osjetljivi na pelud osjećaju oralne i faringealne simptome jedući svježe voće i povrće (oralni alergijski sindrom- OAS). Po strukturi epitopa jabuka spada u istu biljnu porodicu kao kruška, breskva, marelica, šljiva i trešnja (8). Alergen peluda breze iskazuje visoku homologiju s antigenom lješnjaka, mrkve, jabuke i celera, a alergen peluda ambrozije s bananom, dinjom, lubenicom i rajčicom (10) (tablica 2).

**Tablica 2. Križna reaktivnost između inhalacijskih i nutritivnih alergena**

Inhalacijski alergeni	Nutritivni alergeni
Pelud breze	orašasti plodovi, jabuka, kruška, marelica, šljiva, višnja, mrkva, kikiriki, soja
Pelud korova	lubenica, banana
Pelud trava	rajčica, kikiriki, grašak, pšenica, raž

Lateks	banana, lješnjak, kivi, avokado
Kironomide (kukci)	rakovi, jastog

U zemljama sjeverne i centralne Europe nutritivna alergija tipa II najčešće je posljedica senzibilizacije na Bet v 1 (glavni alergen peludi breze) koji je prepoznat od IgE protutijela u 95% osoba alergičnih na pelud breze. Njegovi su homolozi u hrani odgovorni za pojavu simptoma OAS-a. Bet v 1 homolozi izolirani su iz jabuke (Mal d 1), kruške (Pyr c 1), marelice (Pru ar 1), trešnje (Pru av 1), mrkve (Dau c 1), celera (Api g 1), lješnjaka (Cor a 1.04) (20).

Bolesnici s alergijom na pelud breze mogu razviti križnu reakciju na kikiriki. Struktura kikiriki alergena Ara h 5 je utvrđena i slična je Bet v 2 (alergen breze), ali po ranijim tvrdnjama je bila usko povezana s Hev b 8 što znači da IgE epitope treba tumačiti s oprezom (10).

Nedavno je otkriven zanimljivi oblik nutritivne alergije nastao nakon ingestije mesa sisavaca, a uzrokovan je osjetljivošću na alfa Gal. Put kojim je nastala senzibilizacija organizma najvjerojatnije je putem krpelja *Ixodes ricinus*. Alfa Gal epitop se nalazi u krvi većine sisavaca te je mogućnost njegove osjetljivosti povećana kod B-negativne krvne grupe (21).

Ekspozicija različitim alergenskim izvorima karakterističnim za pojedine geografske regije dovodi do stvaranja različitih profila senzibilizacije. To znači da će spektar stvorenih specifičnih IgE protutijela odražavati razlike u biljnom svijetu, klimatskim uvjetima i prehrambenim navikama različitih populacija (17).

#### **6.4. Faktori povezani s razvojem alergije na kikiriki**

Prevalencija alergije na kikiriki u porastu je zadnjih desetljeća. To je jedna od najučestalijih nutritivnih alergija u djetinjstvu. Faktori povezani s razvojem alergije u djetinjstvu su: prisutnost alergije na kikiriki u obitelji, konzumacija soje u dojenačkoj dobi, rana pojava ekcema i atopijskih bolesti i izloženost topičkim preparatima koji sadrže ulje kikirikija. Protein soje je homologan s proteinom kikirikija te može doći do križne reaktivnosti. Konzumacija visokih doza kikirikija u male djece nije se pokazala kao rizičan faktor za razvoj alergije. Male doze oralne izloženosti kikirikiju u mlijeku majke koje sadrži kikiriki također se nisu pokazale kao rizičan faktor za razvoj senzibilizacije (22). Kulturološke prehrambene navike i priprema hrane igraju ulogu u prevalenciji nutritivnih alergija u svijetu. Uspoređujući Kinu i SAD, gdje je jednaka konzumacija kikirikija po glavi stanovnika, vidi se razlika u prevalenciji nutritivne alergije na kikiriki. Za razliku od SAD-a, u Kini gotovo da i ne postoji alergijska reakcija na kikiriki (15). Kinezi pripremaju većinom kuhani kikiriki ili pržen u ulju, a Amerikanci jedu isključivo suho prženi kikiriki u čijem procesu pripremanja temperatura od 180°C stupnjeva pridonosi alergenosti proteina (16).

#### **6.5. Genetički preinačena hrana**

Cilj genetskog modificiranja je unošenje nekog poželjnog svojstva u genetski sustav stanice. To se postiže prenošenjem DNK fragmenta koji kodira novi protein, nosilac željenog svojstva. Kakva će biti alergogenost tako ugrađene DNK, teško je predvidjeti. Osim poželjnih učinaka, mogu se proizvesti neželjeni proteini. U literaturi su već opisane alergije nakon konzumiranja genetički preinačenih namirnica kao što je rajčica s prenešenim genima soje. U svakodnevnom kliničkom radu u skoroj budućnosti susretat ćemo se s osobama koje će imati alergijske simptome

neutvrđenog podrijetla, među ostalim i zbog mogućeg korištenja genetski modificirane hrane (18).

## 7. PANALERGENI

Senzibilizacija na ubikvitarne biljne alergene kao što su profilini i križno-reaktivne ugljikohidratne determinante (od engl. CCD-cross-reactive carbohydrate determinants) dovodi do ekstenzivnih križnih reakcija, koje su često klinički irelevantne. Takvi alergeni nazivaju se panalergeni, a senzibilizacija na neki od njih naziva se peludna panalergija. Izvori senzibilizacije panalergenima su različite vrste peludi, a za CCD i neki otrovi insekata (pčela, osa, stršljen) (20). Panalergenske molekule često dovode do lažno pozitivnih nalaza dijagnostičkih testova (23).

## 8. KLINIČKA SLIKA

Nutritivne alergije posredovane IgE-om klinički se dijele na one s naglim nastankom (urtikarija, angioedem, anafilaktički šok, astma, sindrom oralne alergije, gastrointestinalna alergija), a ispoljavaju se ubrzo nakon uzimanja namirnice i sindrome koji imaju i rani i odgođeni nastanak (ekcem, egzacerbacija atopijskog dermatitisa i eozinofilnog gastroenteritisa).

Simptomi obično počinju za par minuta do pola sata nakon konzumiranja određene vrste hrane. Kod nekih osoba alergija na hranu može izazvati po život opasne simptome u vidu teškog disanja, promuklog glasa, osipa po koži i razvoja anafilaksije s hipotenzijom i kardiovaskularnim kolapsom (10).

Često se simptomi alergijskih reakcija na hranu dijele prema organskim sustavima.

### 8.1. Gastrointestinalne manifestacije nutritivne alergije

#### 1. Oralni alergijski sindrom (OAS)

Simptomi OAS-a su: svrbež, peckanje, otok usana, jezika ili usne šupljine, osjećaj stezanja u grlu

#### 2. Gastrointestinalna anafilaksija

Simptomi GI anafilaksije su: mučnina, grčevi i abdominalni bolovi, povraćanje, dijareja, reakcija kože i respiratornog sustava (2)

#### 3. Alergijski eozinofilni ezofagitis (AEE)

Simptomi AEE su: gastroezofagealni refluks, disfagija, povremeni abdominalni bolovi, teškoće spavanja, negativan odgovor na terapiju refluksne bolesti

Alergijski eozinofilni ezofagitis više se pojavljuje u populaciji od dojenačke dobi do adolescencije, ali češće je dijagnosticiran kod odraslih zbog učestalijih



gastroenteroloških biopsija (24). Prevalencija AEE u posljednjih pet godina znatno se povećala što se pripisuje povećanoj ranijoj uporabi antacida i prokinetičkih lijekova kod male djece sa simptomima refluksne bolesti. Pacijenti s neodgovarajuće liječenim AEE mogu razviti Barrettov ezofagitis.

#### 4. Alergijski eozinofilni gastroenteritis (AEG)

Simptomi AEG-a su: abdominalni bolovi, iritabilnost, povraćanje, gubitak na težini, pojava krvi u stolici

Alergijski eozinofilni gastroenteritis može se razviti neovisno o dobi (25).

### **8.2. Kožne manifestacije nutritivne alergije**

#### 1. Akutna urtikarija i angioedem

Manifestiraju se svrbežom, urtikarijom i/ili oticanjem.

#### 2. Kronična urtikarija i angioedem

Manifestiraju se svrbežom, urtikarijom i/ili oticanjem u trajanju dužem od 6 mjeseci.

#### 3. Atopijski dermatitis

Manifestira se znatnim svrbežom i ekcematoznim osipom u klasičnoj distribuciji (26).

### **8.3 Respiratorne manifestacije nutritivne alergije**

#### 1. Alergijski rinokonjunktivitis

Simptomi su svrbež očiju, suzenje, konjuktivalni eritem, nazalna kongestija, rinoreja, kihanje.

#### 2. Astma

Simptomi su kašalj, dispneja, piskutanje u plućima (od engl. wheezing).

Izolirani rinokonjuktivitis rijetko se viđa kao reakcija na nutritivne alergene. Češće se pojavljuje u prisutnosti drugih nutritivnih reakcija. Astma također nije učestala manifestacija nutritivne alergije (27).

## 9. DIJAGNOZA

Sveobuhvatni pristup dijagnozi nutritivne alergije zahtijeva poznavanje kliničkih manifestacija, epidemiologije i imunoloških mehanizama u kombinaciji s pravilnom interpretacijom odgovarajuće korištenog dijagnostičkog testa (5).

Najnovije preporuke u dijagnostičkim postupcima uključuju: anamnezu, fizikalni status, eliminacijsku dijetu, skin prick test (SPF), serumsko mjerenje specifičnog IgE-a i provokativni oralni test hranom (od engl. oral food challenge- OFC). Uz nabrojene testove, može se izvoditi intradermalni test i mjerenje ukupnih IgE protutijela u serumu.

Anamneza je važna u procjeni mogućnosti razvoja alergije i saznanja o mogućem uzročnom alergenu. Također nam olakšava u izboru daljnjih testova (28). Dobro uzeta anamneza u velikom broju slučajeva ukazuje na povezanost kliničkih simptoma sa uzimanjem određene vrste namirnica. Ima malu pozitivnu prediktivnu vrijednost pa anamnestički podaci moraju biti potvrđeni testovima. Nepotvrđeni anamnestički podaci mogu dovesti do krive dijagnoze i nepotrebnih restrikcija sa neželjenim nutritivnim posljedicama (29).

### 9.1. Objektivni testovi

Kod pacijenata sa prisutnim kliničkim simptomima rade se kožni testovi: prick test i intradermalni test. Najveći dijagnostički značaj ima određivanje prisustva ukupnih IgE protutijela i alergen-specifičnih IgE u serumu (10).

Ukupni IgE, alergen-specifični IgE i kožni testovi sami, bez gastrointestinalnih simptoma, nisu sigurna potvrda dijagnoze alergije na hranu.

Kod određivanja specifičnih IgE protutijela u serumu senzibiliziranih bolesnika, problem osjetljivosti testa znatno je manji, ali se javlja problem mogućih lažno pozitivnih rezultata jer se mogu detektirati IgE protutijela stvorena protiv drugog, križno-reaktivnog alergena (najčešće profilina i ugljikohidratnih determinanti) koji ne dovodi do klinički značajne alergije. To se diferencira inhibicijskim testovima kod kojih nakon izlaganja seruma bolesnika jednom alergenu dolazi do djelomične ili potpune inhibicije vezanja IgE protutijela naknadnim dodatkom drugog alergena. U novije vrijeme nastoji se što točnije odrediti sve komponente određenog izvora alergena koje su dovele do produkcije specifičnih IgE protutijela (od engl. „component-resolved“ dijagnoza rekombinantnih alergena) (29).

#### **9.1.1. Rekombinantni alergeni**

Neke komponente alergena iz različitih i ponekad vrlo udaljenih rodova i vrsta mogu sadržavati gotovo identične proteine što ima za posljedicu križnu reaktivnost i pojavu lažno pozitivnih rezultata (npr. detekcija specifičnih IgE protutijela reaktivnih s nekoliko alergena koji pripadaju grupama homolognih molekula: Bet v 1-homolozi, profilini, proteini koji vežu Ca, CCD- cross reactive carbohydrate determinants itd.)

U dijagnostici križne reaktivnosti, test se temelji na sposobnosti alergena u tekućem stanju da kompetira s homolognim alergenima vezanima na čvrsti nosač (Immuno CAP) za vezna mjesta na specifičnim IgE protutijelima iz pacijentova seruma. Količina specifičnih IgE protutijela vezanih na Immuno CAP obrnuto je proporcionalna kapacitetu vezanja tekućeg alergena koji djeluje kao inhibitor. Stupanj te inhibicije je proporcionalan aktivnosti alergena i izražava se u postocima, pri čemu je postotak inhibicije veći što je veća homolognost među alergenima.

Rekombinantni alergen podrazumijeva jednu alergensku komponentu, definiranu molekulu koja se može karakterizirati i standardizirati konvecionalnim biokemijskim metodama. Provodi se kloniranjem DNK na mikroorganizmu „domaćinu“ u kontroliranoj kulturi i može se replicirati u identičnom obliku. Takvi alergeni će omogućiti poboljšanje dijagnostičkih mogućnosti identifikacije višestruko senzibiliziranih pacijenata te pružiti dodatnu informaciju pri odluci o specifičnoj imunoterapiji (30).

## **9.2. Provokativni testovi hranom**

Kada in vitro testovi nisu dostupni, radi se oralni provokativni test u bolničkim uvjetima (10).

Provokativni testovi hranom mogu se izvoditi na više načina, a dvostruko slijepa placebom kontrolirana provokacija zlatni je standard za dokaz nutritivne alergije.

Zbog nestanka nekih dijelova alergena nema rane, klinički manifestne reakcije nakon ingestije, ostatni dijelovi i dalje mogu stimulirati specifične stanice imunološkog sustava pa je moguća pojava kasne reakcije.

Bolesnici ne smiju izvoditi provokativne testove sami već se oni trebaju osmisлити i provoditi pod nadzorom, uz dokumentaciju doze koja provocira reakciju, te primjenu simptomatske terapije uz zbrinjavanje eventualne anafilaksijske reakcije (29).

Također se u dijagnostici mogu provoditi dijetetski protokoli i eliminacijske dijetete. Eliminacijska dijeta se provodi tako da se iz prehrane eliminiraju sve sumnjive namirnice na najmanje 2 tjedna, a zatim se postupno vraćaju u prehranu. Taj postupak može pomoći u otkrivanju određenih namirnica i samo ako su prisutne

lokalne reakcije tipa urtikarije i angioedema. To nije sigurna dijagnostička metoda jer se moraju uzeti u obzir psihološki i fizički čimbenici (10).

## **10. LIJEČENJE ALERGIJE NA HRANU**

Liječenje nutritivne alergije trenutno je ograničeno na izbjegavanje alergena i tretman simptoma. Svakako je važno dati bolesniku savjete za nadziranje eliminacijske dijeta i prehospitalno liječenje simptoma. Uz kliničke simptome i znakove, nutritivna alergija može utjecati na kvalitetu života, a posebice se to odnosi na psihološko blagostanje djece jer je istraživanjima dokazano da je 45% djece s nutritivnom alergijom maltretirano od strane vršnjaka. Također je važno riješiti zakonske regulative koje obvezuju proizvođače na ispravno označavanje proizvoda, pri čemu svi potencijalni alergogeni sastojci moraju biti jasno istaknuti (5).

### **10.1. Eliminacijska dijeta**

Eliminacija inkrimiranog voća i povrća iz prehrane terapija je izbora s povećanim rizikom anafilaktičnih reakcija. Tijekom eliminacijske dijeta bolesnik kroz 7 dana bilježi: unos svih pića, lijekova i hrane, približnu količinu svake namirnice, sastav komponenti jela i pića, vrijeme konzumacije, simptome koji su se pojavili, vrijeme i trajanje simptoma, lijekove koje uzima, stanje simptoma ujutro u vrijeme buđenja te ako postoji nesanica izazvana simptomima (31).

### **10.2. Specifična imunoterapija**

Zadnjih 5 godina značajan napredak je napravljen u liječenju nutritivnih alergija alergen-specifičnom imunoterapijom. Postoje 3 oblika liječenja:

- oralna imunoterapija (od engl.oral immunotherapy-OIT)
- sublingvalna imunoterapija (od engl.sublingual immunotherapy-SLIT)
- epikutana imunoterapija (od engl.epicutaneous immunotherapy-EPIT)

### **10.2.1. Oralna imunoterapija**

Pretpostavlja se da mehanizam oralne imunoterapije leži u moduliranju IgE odgovora na način da dolazi do smanjenja specifičnih IgE protutijela i povećanja specifičnih IgG4 protutijela koja blokiraju odgovor bazofila na specifični IgE.

OIT protokol uključuje:

- 1) brzu desenzitizaciju malim ponavljajućim dozama tokom dana
- 2) povećanje doze svaka 1-2 tjedna kroz 6-12 mjeseci dok se ne dosegne željena doza
- 3) održavanje doze

Alternativa OIT-u može biti uporaba zagrijanih (kuhanih) alergena i to u terapiji alergije na mlijeko i jaja zbog konformacijske promjene alergena pod utjecajem topline i posljedično smanjenog vezanja IgE protutijela.

### **10.2.2. Sublingvalna imunoterapija**

U sublingvalnom obliku imunoterapije pacijenti povećavaju dozu ekstrakta alergena primijenjenog sublingvalno. Ovaj oblik imunoterapije još uvijek se ne preporučava u liječenju alergije. Retrospektivna komparativna studija pokazala je da pacijenti s alergijom na kikiriki liječeni SLIT metodom ipak reagiraju na male doze alergena nakon 12 mjeseci što s OIT terapijom nije bio slučaj.

### **10.2.3. Epikutana imunoterapija**

Epikutana imunoterapija podrazumijeva unos alergena kroz kožnu površinu kojom se potiče razvoj dugodjelujućih Treg stanica.

Nova imunoterapijska dostignuća u liječenju nutritivnih alergija u procesu su kliničkih ispitivanja (32).



## 11. PREVENCIJA NUTRITIVNE ALERGIJE

### 11.1. Probiotici

Probiotici su živi mikoroorganizmi koji imaju pozitivan učinak na zdravlje domaćina. Njihov učinak je višestruk i karakterizira ga djelovanje na više razina; na crijevnoj sluznici blokiraju djelovanje patogena tako da luče antibiotske supstance, snižavaju lokalni pH, smanjuju prijanjanje patogenih bakterija i njihovih toksina na crijevni epitel (33). Osim toga, djeluju na regulaciju imunološkog odgovora crijevne sluznice. Probiotici pomažu borbi protiv infekcije pojačavajući imunološki odgovor.

Isto tako, potiču prirodenu imunitet domaćina selektivno aktivirajući B limfocite na proizvodnju sekretornog IgA koji smanjuje prodor bakterija kroz sluznicu. Jedna od značajnijih uloga probiotika je i njihov utjecaj na modulaciju imunološkog odgovora izjednačavanjem proizvodnje pro- i antiinflamatornih citokina. Navedeni mehanizmi djelovanja otvaraju mogućnost različitim kliničkim primjenama, koje su na početku bile ograničene na crijevne bolesti i infekcije, a danas su njihove indikacije proširene. Upravo modulacija i stimulacija imunološkog odgovora mogu opravdati primjenu probiotika, ne samo u liječenju već i u prevenciji infekcija.

Najčešće upotrebljavani probiotici su bakterije koje proizvode mliječnu kiselinu (LAB), a pretežito su iz roda *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium* (34).

Pripravak probiotika mora sadržavati određeni minimum kolonija po dozi (od engl. number of colony-forming units (CFU)) da postigne učinak (35). Smatra se da pozitivni učinak probiotika nije moguć bez dnevnog unosa od  $10^6$  do  $10^{10}$  CFU (36).

## 12. ZAKLJUČAK

Sve veći porast broja oboljelih od alergijskih reakcija na hranu govori o važnosti istraživanja potencijalnih alergena, prevenciji i pronalasku novih mogućnosti liječenja. Alergija na hranu puno je veći i učestaliji problem u dječjoj dobi gdje predstavlja vrata lavini različitih alergijskih reakcija u atopične osobe. Dijagnostika alergije na hranu nije jednostavna jer detekcija specifičnih IgE protutijela i kožna reaktivnost ne znače nužno i klinički značajnu alergiju. Specifičnu imunoterapiju za sada je moguće provoditi samo primjenom alergenskih ekstrakata, no u budućnosti se očekuje i primjena rekombinantnih alergena. Nutritivne alergije zanimljivo su i još nedovoljno istraženo područje moderne alergologije, koje ostavlja brojna otvorena pitanja i daje široke mogućnosti daljnjeg istraživačkog rada.

## REFERENCE:

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
4. Sampson HA. Update on food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
6. Chechade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
7. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Wesley Burks A. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:576-84.
8. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: Immunological consequences. *European Journal of Pharmacology* 2011;668:S16-S32.
9. Izcue A, Powrie F. Special regulatory T-cell review: regulatory T-cells and the intestinal tract- patrolling the frontier. *Immunology* 2007;123:6-10.

10. Vujošević M, Ljaljević J, Mičić J, Sužić I, Đukanović Lj, Šulović V. Klinička imunologija. SEZAM Medico 2002;509-648.
11. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. Nat Rev Immunol 2010;10:131–144.
12. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. Front Biosci 2011;15:25-34.
13. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, et al. Gastric acid secretory function in pre-term infants. J Pediatr 1985;106:467-71.
14. Kolaček S. Preosjetljivost na hranu u dječjoj dobi. Acta Med Croatica 2011;65:155-161.
15. Hill DJ, Hoskum CS, Heine RG. Clinical spectrum of food allergy in children in Australia and South-East Asia: identifications and targets for treatment. Ann Med 1999;31:272-81.
16. Chung SY, Butts CL, Maleki SJ, Champagne E. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing and roasting. J Agric Food Chem 2003;51:4273-7.
17. Pevec B. Senzibilizacijski profil na alergene biljne hrane diljem Europe. Knjiga sažetaka simpozija IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani, 07.prosinca 2007., Zagreb
18. Čvorišćec B, Stipić-Marković A, Ostojić V. Genetički preinačene namirnice- novi izvor alergena? Knjiga radova sa znanstvenog simpozija Genetički preinačena hrana- zdravstveni rizik, da ili ne?, 2001.

19. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy and Clin Immunol* 2000;106:27-36
20. Pevec B. Homologija alergena- inhalacijski i nutritivni izvori. Knjiga sažetaka simpozija IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani, 07.prosinca 2007., Zagreb
21. Mullins RJ, James H, Platts- Mills TA, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
22. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood. *N Eng J Med* 2003;348:977-85.
23. Radulović Pevec M. Prikaz bolesnika s višestrukom preosjetljivošću. Knjiga sažetaka simpozija IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani, 07.prosinca 2007., Zagreb
24. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
25. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
26. Judd L. A descriptive study of occupational skin disease. *N Z Med J* 1994;107:147-9.

27. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:59-64.
28. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(Suppl):S1-58.
29. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:891-896.
30. Batiša I. Rekombinantni alergeni i inhibicija IgE-vezanja homolognim alergenima. Knjiga sažetaka simpozija IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani, 07.prosinca 2007., Zagreb
31. Strait RT, Mahler A, Hogan S, et al. Ingested allergens must be absorbed systemically to induce systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:982-989.
32. Jones MS, Wesley Burks A, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:318-23.
33. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007;45:454–460.

34. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel s* 2008;14:1585-96
35. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:365S-373S.
36. Lee YK, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995;6:241–5.
37. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipić Marković A, Batiša I. Signalni put visokoafinitetnog IgE-receptora u liječenju alergijskih bolesti. *Acta Med Croatica* 2011;65:425-434.
38. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Mechanisms of type I food allergy. *Pharmacology&Therapeutics* 2006;112:787-98.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Asji Stipić-Marković na pomoći, savjetima, uloženom vremenu, volji i strpljenju tijekom pisanja rada.

Zahvaljujem svom prijatelju Hrvoju Špirancu na informatičkoj podršci te svojoj dragoj prijateljici i kolegici Ivi Topalušić na idejama, savjetima i pomoći u dovršenju rada.

Također, hvala mojoj užoj i široj obitelji na podršci i razumijevanju za vrijeme cijelog studiranja.



## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Požegi, 20.rujna 1989. godine, gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2008. godine. Dobitnica sam Rektorove nagrade za studentski znanstveni rad (ak.god. 2010./2011.). Ljeto nakon četvrte akademske godine sudjelovala sam u programu međunarodne razmjene studenata gdje sam mjesec dana provela u bolnici u Stavropolu u Rusiji. U akademskoj godini 2013./14. postala sam lokalni dužnosnik za javno zdravstvo unutar studentske udruge Croomsic (Croatian Medical Student International Committee). Također sam te iste godine bila demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju te član studentske pedijatrijske sekcije. Tri godine sam bila članica ženske veslačke ekipe (osmerca) na fakultetu s kojom sam sudjelovala na brojnim natjecanjima.

Jezici: engleski, talijanski, njemački